

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

371

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Emmanuel TRUELLE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 10 Août 1910

ÉTUDE CRITIQUE

DE

LA VALEUR ANTALGIQUE

DU

CHLORHYDRATE D'HISTIDINE

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

— ANNÉE 1935 —

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Emmanuel TRUELLE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 10 Août 1910

ÉTUDE CRITIQUE

DE

LA VALEUR ANTALGIQUE

DU

CHLORHYDRATE D'HISTIDINE

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENOIRMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{me} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE ... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU.....	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER.....	
PASTEUR - VALLERY- RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Témoignage de mon affection et
de ma reconnaissance,*

A MA GRAND-MÈRE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'histoire de la médecine
Médecin de l'hôpital La Pitié

Qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse et dans le service de qui j'ai pu trouver les éléments de ce travail. En témoignage respectueux de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LARGEAU

Assistant à la Pitié

A MONSIEUR LE DOCTEUR LENORMAND

Assistant à l'Hôtel-Dieu

*Qui m'ont fait l'honneur de me
confier ce sujet de thèse. En témoi-
gnage de ma reconnaissance pour
les précieux conseils qu'ils m'ont
donnés pour l'exécution de ce tra-
vail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAUVÉ

Chirurgien de l'hôpital Lariboisière

*En témoignage de ma profonde
gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

Médecin de l'hôpital Bretonneau

A MONSIEUR LE DOCTEUR PICOT

Chirurgien de l'hôpital Saint-Louis

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR ACHARD

M. LE DOCTEUR BARIÉTY.

M. LE PROFESSEUR DUVAL.

M. LE DOCTEUR SAINTON.

M. LE DOCTEUR MOCQUOT.

M. LE DOCTEUR GRENET.

Externat

M. LE DOCTEUR PICOT.

M. LE PROFESSEUR LOEPER.

M. LE DOCTEUR LEMAIRE.

M. LE DOCTEUR SAUVÉ.

M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

M. LE PROFESSEUR LABBÉ.

M. LE DOCTEUR GILBERT-DREYFUS.

M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

BENAERTS, BONNARD, SCHWOB, DE SÈZE,
SOULIÉ.

CHAPITRE I.

INTRODUCTION

Des travaux récents ont mis en évidence l'action des acides aminés en thérapeutique dans diverses affections. Ils furent d'abord utilisés dans le traitement des anémies par FONTÈS et THIVOLLE qui montrèrent que, parmi les nombreux acides aminés, le tryptophane et l'histidine avaient une réelle valeur thérapeutique dans les anémies et c'est pourquoi ils leur donnèrent le nom d'acides aminés hématogènes.

Ces auteurs, en effet, abandonnant la théorie qui ramène toute la question anémie à la question hémoglobine et toute la question hémoglobine à la question fer, s'attachèrent à préciser, du point de vue biologique, l'origine des constituants de l'hémoglobine. Par élimination, ils en arrivèrent à trouver à la base de l'hématine, premier constituant de l'hémoglobine, un acide aminé, le tryptophane, et, à la base de la

globine, un autre acide aminé, l'histidine. La carence en hémoglobine se ramenait donc à une carence en tryptophane, en histidine, ou en les deux réunis. La physiologie et la clinique confirmèrent ces données. FONTÈS et THIVOLLE montrèrent en effet que, sur l'individu sain, une solution contenant pour cinq centimètres cubes : 0,1 de tryptophane et 0,2 d'histidine (solution isotonisée et stérilisée injectée dans le muscle) donnait les résultats suivants :

- a) augmentation du nombre des globules rouges ;
- b) augmentation de l'hémoglobine ;
- c) leucocytose légère ;
- d) élévation légère de la tension artérielle après une baisse légère et passagère ;
- e) excitation temporaire de la fonction coagulante du sang.

Expérimentant alors sur des anémies de causes diverses et sur des cas de maladie de Biermer, ces auteurs obtinrent des résultats très intéressants, tant au point de vue hématologique que clinique, si bien qu'ils mirent cette méthode de traitement sur le même plan que la méthode de WHIPPLE.

Bientôt, d'autres travaux montrèrent que, à côté de cette action hématopoiétique, bien mise en évidence par FONTÈS et THIVOLLE, les acides aminés avaient d'autres actions thérapeutiques.

Ainsi les acides aminés ont une action cicatrisante. Celle-ci fut mise en évidence sur les ulcères gastriques et duodénaux par les travaux simultanés de J. LE-NORMAND et de WEISS et ARON. Ces derniers mon-

trèrent en outre que l'histidine avait une action empêchante sur le développement de l'ulcère expérimental.

Mais les travaux récents de CRAPS et ALECHINSKY tendent à prouver que cette action cicatrisante débordé le domaine des ulcères gastro-duodénaux pour s'étendre à des troubles trophiques très divers.

Là ne se borne pas l'action thérapeutique des acides aminés. De multiples travaux ont montré leur action sur le sympathique.

D'abord, J. LENORMAND en montra l'efficacité dans le rhume des foins. Cet auteur avait pour but « de substituer aux protéines, à la peptone, couramment utilisés dans le traitement du rhume des foins, des produits de désintégration exactement dosés et d'action plus constante que ceux qui sont fabriqués au hasard des réactions de l'organisme cherchant à se débarrasser d'une albumine étrangère. La peptone, par exemple, se transforme en acides aminés sous l'action des ferments digestifs de l'organisme. Or le tryptophane et l'histidine sont des produits de dislocation des protéines d'apport, l'organisme étant incapable, semble-t-il, de fabriquer ces deux acides aminés aux dépens de ses propres albumines ».

Utilisant l'injection intra-dermique J. LENORMAND obtint des guérisons remarquables de rhume des foins jusqu'alors rebelles aux diverses thérapeutiques.

Poursuivant son expérimentation. J. LENORMAND utilisa avec succès les acides aminés dans les dys-

pepsies puis, en collaboration avec le docteur HALBRON, il obtint d'heureux résultats dans la maladie de RAYNAUD, dans l'hypertension artérielle et, surtout, dans l'angine de poitrine. D'autres auteurs, utilisant cette méthode, obtinrent également des résultats intéressants.

A la lecture des publications de ces différents auteurs, il nous a semblé que si les acides aminés avaient une telle efficacité dans des syndromes si différents, c'était plutôt par l'action sur le symptôme douleur que par une véritable spécificité thérapeutique.

En effet, J. LENORMAND écrit : « La plupart de nos malades, soignés en pleine crise ulcéreuse, cessèrent de souffrir dès la première injection intra-dermique de un à cinq dixièmes de centimètre cube d'une solution d'histidine à 4 % et de tryptophane à 2 %.

En dehors de l'amélioration de l'état général, nous avons observé, dans presque toutes les observations ci-dessus, la sédation parfois immédiate des douleurs gastriques... Les douleurs de l'ulcère cèdent aux acides aminés mais d'autres douleurs peuvent être calmées par cette thérapeutique. Les épigastralgies, des dyspepsies dites hypersthéniques, en particulier, sont justiciables des acides aminés. Une quinzaine de malades qui ne présentaient aucun signe clinique ni radiologique d'ulcère, souffraient de l'épigastre. Ils furent tous rapidement soulagés par notre thérapeutique. L'un de ces malades, atteint vraisemblablement de dyspepsie d'origine vésiculaire, souffrait à tel point qu'il devait se faire chaque nuit une pi-

qûre de morphine. Dès la première injection d'acides aminés il cessa de souffrir et abandonna la morphine. »

Paul VÉRAN, dans dix cas d'angor, a observé neuf fois l'action sédative de l'association histidine tryptophane et écrit : « L'effet sur le symptôme douleur est le principal. Alors que la trinitrine à doses filées, mais fortes, la papavérine, la morphine atropine, les extraits pancréatiques désinsulinés étaient parfois restés inopérants, les acides aminés ont pu atténuer en quelques heures et vaincre en quelques jours la douleur d'une manière totale. »

M^{lle} A. Velentzas, dans sa thèse sur la contribution à l'étude de l'acidothérapie aminée dans l'angine de poitrine, écrit : « Deux ou trois minutes après la piqûre, parfois dès celle-ci, la douleur relâche son étreinte pour disparaître le plus souvent complètement. Il s'agit d'ailleurs d'un phénomène que nous avons observé aussi bien dans la crise angineuse de décubitus que dans celle d'effort. » et conclut : « en résumé, de tout ce qui précède, retenons avant tout l'action antalgique si nette, si constante et souvent si rapide de l'histidine au cours de l'angine de poitrine. Faisons une place plus modeste à l'effet hypotenseur de cet acide aminé. »

E. ARON, dans sa thèse sur les recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution, conclut : « L'injection d'une solution de tryptophane et d'histidine exerce sur une crise ulcéreuse une action sédative remarquable. »

Enfin et surtout, J. LENORMAND, dans l'article 30829 du journal de médecine et de chirurgie du 25 février 1934 écrivait : « L'action antalgique de la solution d'histidine et de tryptophane ne se limite pas aux affections gastro-duodénales. Nous avons observé deux cas de névralgie, l'un du trijumeau, l'autre du cubital, qui semblent avoir cédé aux acides aminés et nous avons constaté l'heureuse action de ces derniers sur les douleurs de l'angine de poitrine. »

C'est en face de ces résultats que nous nous sommes demandé si les acides aminés, et l'histidine en particulier, avaient une action antalgique générale, quelle que soit la cause de la douleur. C'est dans ce but que nous avons expérimenté, utilisant seulement l'histidine, puisque c'est cet acide aminé qui, de l'avis unanime des auteurs qui s'en sont servi, donne les résultats les meilleurs et les plus constants.

CHAPITRE II

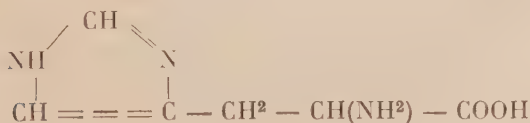
LES ACIDES AMINÉS. DOSES ET MODES D'ADMINISTRATION

I. — Les acides aminés

D'après la définition internationale, les acides aminés naturels forment avec les substances qui, par hydrolyse, donnent un ou plusieurs de ces acides aminés le groupe que l'on désigne sous le terme de protide.

Parmi les acides aminés, le tryptophane a une fois la fonction amine et une fois la fonction acide, tandis que l'histidine présente deux fois la fonction amine et une fois la fonction acide.

L'histidine ou imidazylalanine, $C^6H^9N^3O^2$, est un acide aminé lévogyre à noyau hétérocyclique azoté (noyau imidazol) de formule développée :



Truelle.

D'abord découverte par KOSSEL dans le dédoublement de la sturine (protamine de l'esturgeon) elle a été ensuite trouvée parmi les produits d'hydrolyse de diverses albumines traitées par les acides minéraux ou simplement soumises à la digestion tryptique. Certains microbes font perdre aux acides aminés le groupe CO^2 de leur fonction acide (décarboxylation). C'est ainsi que dans l'intestin l'histidine donne l'histamine (β imidazyléthylamine).

II. — Doses et modes d'administration

C'est une solution stérilisée et isotonisée à 4 ‰ de chlorhydrate d'histidine qui a été employée par les expérimentateurs. C'est cette même solution qui nous a servi pour nos expériences.

Les auteurs ont utilisé les voies intra-musculaires, sous-cutanées et intra-dermiques. C'est cette dernière qui est le plus couramment employée et, semble-t-il, avec le plus de succès, puisque J. LENORMAND écrit qu'il n'obtient les mêmes résultats avec les injections sous-cutanées qu'en employant des doses dix à vingt fois plus fortes et, seulement au bout de quelques jours, au lieu de l'effet très souvent immédiat de l'injection intra-dermique. C'est pourquoi nous n'avons eu recours qu'aux injections intra-dermiques. Celles-ci ont toujours été faites par les auteurs à la dose de un à cinq dixièmes de centimètre cube, parfois un centimètre cube. C'est également la

dose que nous employâmes au début de nos expériences. Mais, ayant cherché par la suite à pratiquer des injections intra-dermiques à des doses plus élevées il nous a semblé obtenir des résultats plus rapides, plus nets et plus durables avec de fortes doses. C'est ainsi que nous avons pu injecter dans le derme des doses de un, deux, trois et même cinq centimètres cubes. Le lieu d'injection est sans intérêt mais il y a lieu de signaler ici des difficultés d'ordre pratique lorsqu'on utilise ces fortes doses. D'une part il faut se servir de seringues parfaitement étanches et d'aiguilles s'adaptant hermétiquement ; sinon le liquide reflue entre le piston et le cylindre ou entre la seringue et l'aiguille. D'autre part, la pression exercée sur le piston étant très forte, il y a lieu d'interposer entre le pouce et le piston un tampon de coton car n'est pas rare que sous la pression le piston éclate et vienne blesser la pulpe du pouce si cette précaution n'a pas été prise. Enfin, pour ces très fortes doses, il nous semble préférable d'utiliser une aiguille à biseau long, plutôt que l'aiguille à intra-dermo-réaction. Nous avons pu ainsi obtenir des papules de trois et quatre centimètres de diamètre.

CHAPITRE III

CONTRE INDICATIONS

Ces injections n'ont jamais provoqué le moindre incident.

A part la douleur qui est très intense lorsqu'on injecte de fortes doses et qui, d'ailleurs, disparaît rapidement en quelques minutes, nous n'avons jamais observé de réaction générale ou locale. Parfois, cependant, nous avons eu à noter l'apparition d'une réaction érythémateuse très localisée autour du lieu d'injection, réaction disparaissant en quelques minutes.

Nos expériences ayant porté sur des malades ayant soit le foie, soit les reins, soit le cœur, soit le poumon, soit le tube digestif atteint, chez des tuberculeux, des cancéreux, des cachectiques, et n'ayant jamais observé le moindre incident, nous pouvons dire qu'il n'existe aucune contre-indication.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

En dehors des indications déjà connues de cette thérapeutique, c'est-à-dire les anémies, le rhume des foins, l'angine de poitrine, les douleurs gastriques et duodénales d'origine ulcéreuse ou non, la maladie de Raynaud, les plaies atones, nous avons utilisé les injections intra-dermiques de chlorhydrate d'histidine dans toutes les manifestations douloureuses, quelles qu'en soient les causes afin d'étudier la valeur antalgique de cette thérapeutique.

Afin de mettre en évidence l'efficacité plus ou moins marquée de l'histidine dans certains cas nous avons classé les observations suivantes par affections.

Les deux premières observations ont trait à des douleurs par artérite des membres inférieurs.

La 3^e est une observation d'angine de poitrine:

La 4^e rhume des foins.

Les 5^e, 6^e et 7^e se rapportent à des migraines, la 8^e à un ulcus de la petite courbure, les 9^e, 10^e et 11^e à

des douleurs abdominales accompagnées de vomissements. De la 12^e à la 23^e il s'agit de névralgies diverses ; la 24^e a trait à une sciatique. De la 25^e à la 28^e il s'agit de rhumatisme chronique. La 29^e est l'observation d'une cœnestopathe. Les 30^e, 31^e, 32^e, 33^e et 34^e sont des observations de zonas ; enfin dans les 35^e, 36^e et 37^e nous avons rapporté les observations relatives au traitement par l'histidine des troubles consécutifs aux ponctions lombaires.

OBSERVATION 1

(Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} R... 57 ans, sallè Lorain n° 6 bis. Ancienne hémiplegie droite syphilitique ayant laissé un minimum de signes. Syphilis mal traitée. Hypertension artérielle. Aortite. Artérite des membres inférieurs avec douleurs et difficulté et fatigue à la marche. Douleurs également dans les membres supérieurs surtout au niveau des épaules.

Le 18 février 1935 on commence un traitement par injections intra-dermiques d'histidine au rythme de 2 injections par semaine.

Après la 1^{re} injection la malade a l'impression d'une amélioration de ses douleurs mais elle a en même temps une sensation de courbature générale. Dès la 2^e injection l'amélioration devient très nette, la malade remarque qu'elle marche plus facilement et avec moins de fatigue. De même les mouvements de ses membres supérieurs sont bien plus libres et bien moins douloureux ; ainsi elle peut porter sans douleur sa main droite derrière sa nuque, mouvement qui lui était impossible de réaliser à son arrivée.

En continuant le traitement l'amélioration persiste mais après un mois et demi les douleurs n'ont cependant pas complètement disparu.

Conclusion : amélioration très notable de douleurs articulaires et de douleurs par artérite des membres inférieurs.

OBSERVATION 2

Observation de MM. les Docteurs HALBRON et LENORMAND) publiée dans la *Revue critique de pathologie et de thérapeutique*, t. IV, n° 6, mai-juin 1934, p. 357 à 362.

Aug... Françoise, 56 ans. Angor coronarien probable coexistant avec claudication intermittente. Episode d'angor hyperalgique fébrile.

6 janvier 1934. 1° Depuis 1930, claudication intermittente. Tous les vingt pas environ la malade est obligée de s'arrêter. Il existe, d'autre part, une douleur continue du dos du pied droit, au devant de la malléole externe. Là, sur une zone, grande comme une petite paume de main, la peau est froide et violacée. Pas d'oscillations aux tiers inférieurs des jambes.

2° En juillet 1932, sont apparues des crises angineuses déclenchées par le froid, par la digestion. Elles surviennent le plus souvent après le dîner, vers onze heures du soir. Elles durent de quelques minutes à plusieurs heures quand la malade ne prend pas de trinitrine. Actuellement, les crises se répètent tous les deux ou trois jours. Elles seraient plus fréquentes en l'absence de trinitrine.

Double souffle au foyer aortique. Pouls 108, régulier. T. A. 20-9.

3° Adénome toxique. Petit nodule du corps thyroïde, tremblement, tachycardie, regard un peu brillant. M. B. augmenté de 50 %.

Depuis juillet 1933, trois séries d'injections d'acétylcho-

line. Aucune action sur la claudication intermittente. Les deux premières séries ont calmé les crises d'angor, la troisième n'a eu aucun effet sur ces dernières.

La claudication intermittente persiste malgré 15 séances de diathermie.

15 janvier 1934. Série de 10 injections d'histidine. Au bout de la deuxième piqûre, les crises d'angor disparaissent complètement alors que la claudication intermittente n'est pas influencée.

28 janvier. Deuxième série d'histidine. Cette fois non seulement la malade continue à ne plus avoir de douleurs précordiales, mais la claudication intermittente disparaît à son tour, tandis que le pied droit reprend une coloration normale. Cessation du traitement le 8 février.

6 mars. L'angor avait disparu depuis le 15 janvier quand, dans la nuit du 5 au 6 mars, survient une crise extrêmement violente, persistante sans aucune rémission, avec irradiation épigastrique et vomissements. La température est à 38°, le pouls à 140, la T. A. de 17,5-8. Pas de frottement péricardique. Zone de râles sous-crépitaux à la base du poumon gauche.

Une injection d'histidine, faite dans la matinée, apporte une sédation immédiate, et la tension artérielle maximale monte à 18,5. Cette accalmie ne dure que deux heures. Les douleurs reprennent leur violence première. Nouvelle piqûre d'histidine : nouveau soulagement passager. La malade souffre à nouveau et n'est pas calmée par la morphine. La glace sur le cœur, les ventouses scarifiées, le camphre, l'histidine quotidienne amènent très vite un calme complet qui persiste à la date du 16 mars.

OBSERVATION 3

(Thèse de M^{lle} VELENTZAS)

M^{me} Lam... 66 ans. Angor d'origine aortique.

1^{er} juillet 1933. Depuis dix ans, crises angineuses survenant à l'effort, surtout au moment de la période digestive.

Pas de syphilis pas de rhumatisme articulaire aigu.

Eréthisme cardiaque ; tachycardie.

Tension artérielle : 13,5-7.

A l'écran l'aorte paraît élargie à la portion initiale.

A la troisième injection d'acides aminés la malade est nettement améliorée et peut marcher sans qu'apparaisse la griffe angineuse. Chaque injection a été suivie d'une légère baisse tensionnelle, mais qui ne fut pas durable.

OBSERVATION 4

(communiquée par le docteur LENORMAND)

M. L... 28 ans. Rhume des foins ; asthme.

Asthme depuis 1917, résiste à tous les traitements.

Rhume des foins depuis 4 ans. L'auto-hémothérapie est restée inefficace. Il y a un an : redressement de la cloison, pas de rhume des foins cette année là.

25 juin 1932 : rhume des foins violent.

Amélioration à la troisième injection de deux dixièmes de centimètre-cube de la solution histidine tryptophane ; guérison à la cinquième injection.

L'asthme persiste mais le rhume des foins n'a pas récidivé l'année suivante.

OBSERVATION 5

(communiquée par le docteur LENORMAND)

Mme P... 35 ans. 26 janvier 1933.

Cholécystite chronique avec poussées aiguës depuis plusieurs années.

Présente en outre une symptomatologie sympathique caractérisée par des migraines, urticaire et œdème de Quincke, coryza spasmodique apériodique.

Une série de 24 piqûres de la solution histidine tryptophane calme rapidement le coryza mais n'entraîne qu'une légère sédation de la migraine.

OBSERVATION 6

(communiquée par le docteur LENORMAND)

M. P... 42 ans.

19 février 1935. Migraines depuis l'âge de 30 ans. Douleurs persistantes d'abord à droite (24 h.) ; puis à gauche (24 h.), sans sensations lumineuses. Apparition le matin vers 6 à 7 heures, une fois par semaine au moins et parfois plusieurs de suite. Apparition inévitable quand le malade fait un écart alimentaire.

Jamais d'asthme, de rhume des foies, d'urticaire. Jaunisse à 7 ans.

Constipation. Dolichocôlon.

Hypertension : 19-11. Urée : 0,31.

Le traitement par l'histidine jointe au boldo et à l'eau de Vichy n'a eu aucune action sur la migraine mais a amené un fléchissement de la tension artérielle qui est passée à 16-10.

OBSERVATION 7

(communiquée par le docteur LARGEAU)

M^{me} B... 37 ans. Migraine ophtalmique accompagnée de troubles vaso-moteurs de la face. Sensation de plénitude intra-cranienne et troubles oculaires, flamèches, etc. ; et surtout de névralgisme facial droit, endolorissement de la moitié droite avec localisation particulière de la douleur le long des trois branches du trijumeau : empêchant tout travail, toute sortie, nécessitant le repos, l'obscurité ; survenant environ une fois par mois, aux environs des règles.

Hypertension artérielle : 22-11 (Pachon).

Traitée déjà par acécoline, quinby, gardénal.

B. W. négatif. Urée sanguine : normale.

Une première injection de un centimètre cube d'histidine intra-dermique dans la région deltoïdienne droite le 4 février 1934 : très nette amélioration entraînant immédiatement une sensation spéciale de fourmillements dans toute la moitié droite de la face avec tiraillements et impression de toile d'araignée collée sur la peau, ces sensations se substituant à la douleur.

Quatre injections ultérieures amenèrent une sédation notable de la douleur en même temps qu'une très légère diminution de l'hypertension artérielle.

Depuis lors les algies, sans être disparues totalement, font des apparitions beaucoup moins pénibles.

OBSERVATION 8

(communiquée par le docteur LENORMAND)

M^{me} D... 75 ans. Ulcère de la petite courbure.

25 décembre 1933. Une radio montre une image diverticulaire de la petite courbure. Cette malade souffre violem-

ment d'une façon permanente à l'épigastre depuis quelques années.

Injections d'acides aminés : quelques heures après : disparition totale des douleurs gastriques.

29 décembre 1933. Les douleurs ne sont pas revenues, bien que l'injection n'ait pas été renouvelée.

OBSERVATION 9

(service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} L... Yvonne 64 ans, salle Lorrain n° 4 *bis*. Hypertension artérielle accompagnée de tous les petits signes de brightisme.

En traitement par l'acétylcholine.

Présente des douleurs abdominales violentes avec vomissements... le 8 mars 1935.

Le 11 mars 1935 on pratique une injection intra-dermique d'histidine. Dès l'injection on note une diminution de la douleur qui a disparu le lendemain. Les vomissements ne se sont pas reproduits.

Conclusion : guérison de douleurs abdominales avec vomissements.

OBSERVATION 10

(service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M. M... Emon, 66 ans, salle Piorry, n° 6 *bis*. Artério-scléreux présentant depuis plusieurs mois des douleurs par artérite des membres inférieurs. Se plaint depuis quelques jours de gastralgies et de vomissements ; les examens clinique et radiologique ont été négatifs.

Dès la première injection d'histidine pratiquée le

7 mars 1935 le malade ressent un soulagement considérable et presque immédiat. Mais les douleurs et les vomissements ayant réapparu dans la nuit on pratique une nouvelle injection le lendemain. Les vomissements cessent mais la douleur, quoique moins violente, persiste. Les injections faites les jours suivants accentuent l'amélioration et à la 5^e injection la guérison est complète. L'amélioration porte également sur les douleurs des membres inférieurs en rapport avec l'artérite.

Conclusion : Guérison d'une crise de douleurs gastriques avec vomissements.

OBSERVATION 11

(service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} G... Léonie 64 ans, salle Brouardel n° 29. Troubles dyspeptiques. Gastralgies. Vomissements. Pas de signe d'ulcère ni de cancer. Vraisemblablement périoduodénite.

Le 9 mars 1935 on pratique une injection intra-dermique d'histidine. Dans les heures qui suivent la piqûre, les nausées s'accroissent et le malade a des vomissements bilieux. Mais dans la soirée, ceux-ci se calment en même temps que les douleurs abdominales disparaissent. Depuis la malade n'a pas vomi et n'a pas souffert de l'estomac.

Conclusion : guérison avec une seule injection de douleurs et de vomissements en rapport avec une périoduodénite.

OBSERVATION 12

(communiquée par le docteur LARGEAU)

M^{me} B... 52 ans. Aucun antécédent pathologique.

En 1921, première atteinte de radiculite des plexus brachial et cervical droits avec algies très violentes dans le ter-

ritoire du radial et dans le territoire du grand nerf occipital d'Arnold, empêchant tout mouvement de la tête et du bras droit.

Thérapeutique médicamenteuse inefficace.

Diathermie et radiothérapie ont eu raison de cette algie au bout de deux mois environ.

En janvier 1934, reprise de l'algie du radial droit tellement violente que tout mouvement est impossible.

Injection de un centimètre cube d'histidine par voie intra-dermique dans la région deltoïdienne droite : guérison complète de toute algie en une heure.

OBSERVATION 13

(Communiquée par M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE et par M. le Docteur LARGEAU).

M. R... 32 ans, ajusteur à la compagnie P. L. M. Bien portant jusqu'à son accident. Pas d'antécédents pathologiques.

Le 5 mai 1932 est frappé au nez et à la joue droite par une pièce de bois d'un poids de 40 kilogrammes environ. Commotion cérébrale, perte de connaissance pendant quelques minutes. Forte contusion avec ecchymoses de la région malariale et sus-orbitaire droites. Après une quinzaine de jours l'ecchymose disparaît. Pendant 8 à 9 mois, aucune douleur ; puis en septembre 1934 apparaissent des douleurs sur le trajet du nerf sus-orbitaire droit remontant jusqu'au sommet du crâne et diffusant autour de l'arcade sourcilière. Démangeaisons du globe oculaire avec injection de la cornée et larmolement de l'œil droit.

En somme, névralgie du nerf sus-orbitaire droit avec réaction sympathique de toute la région orbitaire droite.

Première injection intra-dermique de un centimètre cube d'histidine le 8 octobre 1934 dans la région deltoïdienne

droite. Très grosse amélioration dans les jours qui suivent mais reprise de la douleur environ trois semaines après.

Deuxième injection le 1 novembre 1934. Disparition complète de toute douleur, persistante depuis lors.

OBSERVATION 14

(communiquée par le docteur LARGEAU)

M. L... 24 ans.

Aucun antécédent pathologique. Pas de traumatisme. Début en 1927 d'une névralgie du nerf sus-orbitaire droit irradiant jusqu'au vertex, accompagnée de larmoiement de l'œil droit : survenant tous les jours durant une demi-heure accompagnée de sueurs, de sensation de chaleur et de rougeur de l'oreille droite. Thérapeutique médicamenteuse absolument inefficace ; électricité, haute fréquence inefficaces.

A partir du 28 janvier 1935 trois injections intra-dermiques de un centimètre cube d'histidine à 15 jours d'intervalle : très notable amélioration. Le malade signale que c'est la seule thérapeutique qui lui ait apporté un soulagement.

OBSERVATION 15

(communiquée par le docteur LENORMAND)

Mme B... Lucienne 32 ans, 18 novembre 1932.

Douleurs péri-orbitaires gauches avec nausées, prostration, depuis plusieurs années. Durée de la crise : 18 heures à 2 jours. Répétition variable.

Examen général : rien d'intéressant. Aucun signe quelconque d'altération hépatique.

Une série de huit piqûres de la solution histidine tryptophane (un dixième de centimètre cube chaque jour) n'arrête pas la crise et n'en prévient pas le retour.

OBSERVATION 46

(communiquée par le docteur LENORMAND)

M^{me} G... 50 ans.

Juin 1933. Depuis plusieurs années, névralgie faciale survenant par crises durant près d'un mois avec paroxysmes très violents le matin et le soir.

L'examen général et l'examen neurologique n'apportent aucune donnée étiologique.

Traitement par injections intra-dermiques de la solution histidine tryptophane, un dixième de centimètre cube.

Dès la deuxième injection les douleurs sont très atténuées. La malade parle et mange avec facilité ; sa figure « se détend ». Au bout d'une huitaine de piqûres, disparition des douleurs. Depuis juin 1933, plusieurs crises, calmées à nouveau par l'aminothérapie au bout de 6 à 7 injections.

OBSERVATION 47

(communiquée par le docteur LENORMAND)

M. A... 58 ans.

Juin 1934. Depuis novembre 1933, douleurs localisées à l'arcade sourcilière gauche et à la joue droite.

Ces douleurs surviennent par crises violentes rebelles à toute thérapeutique.

Alcoolisation il y a un mois qui n'a fait qu'exacerber la douleur. B. W. négatif.

Traitement par la solution histidine-tryptophane, un dixième de centimètre cube par jour. Légère amélioration, puis reprise des douleurs.

On fait deux piqûres intra-dermiques : les crises s'atténuent considérablement ; le malade n'éprouve plus « qu'une sensation de masque rigide, avec l'impression qu'une crise voudrait éclater et ne peut pas ».

OBSERVATION 18 *

(Consultation de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} B... Hélène 63 ans. — Névralgie du trijumeau droit extrêmement violente datant de 3 ans avec exacerbation considérable depuis un an. Douleurs paroxystiques intolérables empêchant le sommeil, la mastication, la parole.

Echec de toutes les médications. Entre autres la malade a reçu, il y a un an et demi, deux séries de six injections intramusculaires de 5 centimètres cubes d'histidine sans succès. La malade demande un dernier essai thérapeutique avant de se soumettre à la gasserectomie qu'on lui a proposée.

Le 27 février 1935 on commence le traitement à raison d'une injection intra-dermique l'histidine tous les 2 jours.

A la 1^{re} injection on note une exacerbation des douleurs avec insomnie absolue.

La 2^e et la 3^e injections n'apportent aucune modification.

A partir de la 4^e injection la douleur semble devenir moins violente.

A la 7^e injection la malade se sent nettement améliorée. Ses douleurs sont moins intenses, moins fréquentes, moins prolongées. Son sommeil est bien meilleur. Les mouvements de la mâchoire sont beaucoup moins douloureux et la mastication se fait plus facilement.

A la 11^e injection l'amélioration s'accroît encore et la malade a pu supprimer depuis plusieurs jours toute médication antalgique, type aspirine, qu'elle prenait régulièrement auparavant. Elle constate qu'elle peut se coucher et dormir du côté malade, ce qu'elle n'avait pu faire depuis de longs mois.

A la 15^e injection l'amélioration est considérable et la malade n'envisage plus l'éventualité d'une opération.

Conclusion : Guérison presque complète d'une névralgie du trijumeau droit datant de 3 ans.

OBSERVATION 19

(Consultation de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M. L... Fernand, 29 ans.

Névralgie intercostale gauche datant de 8 ans. Douleurs violentes à exacerbations paroxystiques à type de brûlure intense avec des rémissions parfois assez prolongées mais continues depuis juillet 1924. Tous les traitements locaux et généraux ont été appliqués et sont restés sans résultat. Présente en outre depuis une dizaine d'années des troubles digestifs, douleurs gastro-duodénales sans vomissements ni nausées, sans caractères spéciaux. Les examens cliniques et radiologiques sont restés négatifs.

Le 4 février 1935. On entreprend le traitement par injections intra-dermiques d'histidine d'abord espacées de une semaine. Le lendemain de la 1^{re} injection et pendant 36 heures environ le malade ressent un soulagement très net. Mais les jours suivants la douleur reprend avec la même intensité qu'auparavant. La 2^e injection n'apporte aucun soulagement, peut-être même une recrudescence de la douleur.

A la 3^e injection pratiquée le 18 février 1935 la douleur disparaît complètement pendant une dizaine de jours. Mais le malade est grippé et la douleur réapparaît comme antérieurement. On continue le traitement et bien qu'on fasse des injections à des doses plus fortes et à des intervalles plus rapprochés on n'obtient plus aucune amélioration.

Conclusion : Guérison très passagère d'une violente névralgie intercostale gauche datant de 8 ans.

OBSERVATION 20

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} Vve M... Denise, 78 ans, Salle Brouardel n° 26.

Entre le 12 octobre 1934 pour des douleurs très vio-

lentes siégeant au niveau de l'anus et de la région coccygienne. Apparition au début de septembre 1934. Ces douleurs surviennent avant les selles, sont très violentes, sans irradiations, à type de brûlure. Après la selle la douleur persiste encore très violente pendant 15 à 20 minutes puis s'atténue progressivement sans disparaître complètement. Il n'y a pas de prurit. Constipation opiniâtre depuis une cholécystostomie pour ictère par calcul du cholédoque en 1923. Opération pour éventration en 1925. Opération pour hémorroïdes en 1926. A ce moment la malade avait des douleurs anales analogues à celles dont elle se plaint actuellement et qui furent soulagées après l'opération.

L'examen clinique reste négatif, tension artérielle : 13-9. Les touchers vaginal et rectal sont négatifs, on note seulement un bourrelet hémorroïdaire très peu marqué. Pas d'autres antécédents pathologiques. Les divers traitements sont restés sans résultat. Les suppositoires à la belladone, à l'opium, à la cocaïne n'ont amené aucune sédation. Le gardénal calme l'insomnie mais reste sans effet sur les douleurs.

Le 28 janvier 1935 on fait une injection intradermique d'histidine. La douleur disparaît complètement pendant les 4 heures qui suivent l'injection.

Le 29 janvier une nouvelle injection amène une sédation encore plus longue. Les douleurs restent très discrètes. Enfin la 3^e injection, pratiquée le 30 janvier 1935 amène la disparition complète de la douleur qui depuis n'est pas réapparue.

Conclusion : Guérison en 3 injections de douleurs ano-rectales d'origine indéterminée.

OBSERVATION 21

(Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{lle} R... Lucienne, 60 ans. Salle Brouardel, n^o 22.

Cette malade est atteinte de localisations tuberculeuses multiples : tuberculose pulmonaire bilatérale, abcès froids, mal de Pott cervico-dorsal avec douleurs très violentes provoquant l'insomnie. Amputée du bras gauche elle se plaint en outre d'algies du moignon.

1^{er} février 1935 : On pratique tous les jours une injection intradermique d'histidine. Après les piqûres la malade ressent des fourmillements dans les bras, une sensation de crispation non douloureuse avec impression d'engourdissement général et tendance au sommeil, presque au vertige dit la malade. Ces sensations disparaissent en quelques minutes.

Les 6 premières injections restent sans résultat. A la 7^e injection on note une amélioration qui s'accroît à la 8^e. Cependant les douleurs semblent reprendre après la 9^e et la 10^e injections. Mais elles s'atténuent ensuite notablement et la malade retrouve son sommeil à partir de la 12^e injection. Grâce à ce traitement l'amélioration persiste pendant une dizaine de jours puis les douleurs reprennent peu à peu et s'accroissent progressivement malgré les injections d'histidine et deviennent telles qu'on est obligé de recourir à la morphine.

Conclusion : Amélioration passagère dans un cas d'algies du moignon et de douleurs en rapport avec un mal de Pott.

OBSERVATION 22

M. P... Paul, 55 ans.

Douleurs en ceinture extrêmement violentes. Paraplégie par cancer vertébral, chez un syphilitique. Insomnie. Echec du venin de cobra.

Les injections d'histidine sont restées sans résultat aucun et on a été obligé de recourir à la morphine.

Conclusion : Echec complet dans un cas d'algies par cancer vertébral.

OBSERVATION 23

(Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M. L..., François, 56 ans, salle Piorry, n° 12.

Ostéosarcomes multiples, temporal gauche, sternum, clavicule, localisation à l'humérus droit, avec fracture spontanée.

Douleurs extrêmement violentes seulement calmées par la morphine. Echec du venin de cobra. Etat cachectique très prononcé.

On commence le traitement par l'histidine le 21 février 1935, à raison d'une injection intradermique quotidienne. Après l'injection le malade éprouve une sensation de chaleur généralisée. Puis il lui semble que ses douleurs s'atténuent. Cette légère amélioration se poursuit les jours suivants mais les douleurs restent trop violentes pour qu'on puisse songer à supprimer la morphine. D'ailleurs, malgré le traitement, les douleurs reprennent leur acuité antérieure au bout d'une quinzaine de jours et, seule, la morphine amène une sédation.

Conclusion : échec.

OBSERVATION 24

(Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

Observation publiée par MM. LAIGNEL-LAVASTINE, R. A. SCHWOB, Paul GUILLY et Stéphane BIDOU, dans les *Bulletins de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (séance du 23 février 1934, n° 7).

Mme R..., 59 ans, salle Lorain, n° 5.

Il s'agissait d'un syndrome de Banti ; la splénectomie amena la guérison.

La malade revient au début de février 1935 pour une sciatique droite.

Le 11 février 1935 on entreprend le traitement par injections intra-dermiques de chlorhydrate d'histidine. L'amélioration se fait sentir dans les heures qui suivent l'injection. La nuit est bonne. Le lendemain les douleurs sont très diminuées, mais, le surlendemain, elles ont tendance à reprendre, tout en restant, cependant, moins fortes qu'autrefois. On fait une nouvelle injection le 14 : cette fois les douleurs persistent. Mais à la 3^e injection pratiquée le 18 on note une amélioration sensible qui va en s'accroissant avec la continuation du traitement. Les mouvements deviennent de plus en plus libres et les douleurs s'atténuent beaucoup mais ne disparaissent pas complètement.

Conclusion : amélioration notable de douleurs sciatiques.

OBSERVATION 25

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M. C..., 30 ans, salle Piorry, n° 13 bis.

Spondylose rhizomélique gonococcique. Douleurs au niveau des articulations ankylosées.

Le traitement par injections intra-dermiques d'histidine commencé le 28 février 1935 a donné une légère amélioration au début, amélioration ayant porté uniquement sur les douleurs et ayant duré une quinzaine de jours. Puis les douleurs ont repris, malgré la continuation du traitement, comme auparavant.

Conclusion : échec.

OBSERVATION 26

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M. R... Charles, 54 ans, salle Piorry, n° 10.

Ancienne polysérite tuberculeuse guérie depuis 3 mois mais ayant laissé des douleurs abdominales persistantes surtout à gauche. Le malade se plaint en outre de violentes douleurs au niveau des épaules et de la nuque, surtout marquées aux mouvements.

On commence le traitement le 7 février 1935 à raison de deux injections par semaine.

Au moment de la 1^{re} injection le sujet accuse une impression de chaleur généralisée durant une heure environ. Puis il lui semble que ses douleurs diminuent d'intensité et la nuit suivante le sommeil est meilleur que d'habitude. Le lendemain il constate que les douleurs qu'il ressentait au niveau des épaules et de la nuque ont complètement disparu. Mais les douleurs abdominales, quoique améliorées, persistent encore. Après 6 injections l'amélioration obtenue après la première injection persiste, mais les douleurs abdominales n'ont pas subi une grosse modification. Cependant le malade a retrouvé son sommeil. Ce n'est qu'à partir de la 7^e injection que les douleurs abdominales s'atténuent cependant que l'état général s'améliore considérablement. A la 8^e injection les douleurs abdominales ont presque complètement disparu, les douleurs des épaules et de la nuque ne sont pas revenues, le sommeil est bon et le malade quitte l'hôpital le 9 mars 1935. Il revient ensuite pour se faire faire ses piqûres et le 2 avril 1935 la guérison est définitive.

Conclusion : Guérison de douleurs abdominales consécutives à une polysérite tuberculeuse et de douleurs cervico-scapulaires. Amélioration notable de l'état général.

OBSERVATION 27

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} D... Marie, 48 ans. Salle Brouardel, n° 4.

Rhumatisme chronique datant de 10 mois. Evolution rapide vers ankylose et déformations articulaires considérables sans phénomènes inflammatoires. Douleurs très marquées.

Malade à la période de la ménopause dont l'apparition a coïncidé avec celle du rhumatisme. Pas d'antécédents pathologiques. Examen négatif. L'Interférométrie montre une grosse déficience de l'ovaire. Echec de toutes les thérapeutiques, salicylate Na IV, électrargol, soufre, sels d'or, atophan, etc., et même de l'opothérapie.

Echec complet de l'histidine dans un cas de rhumatisme chronique.

OBSERVATION 28

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} Ch... Jeanne, 60 ans, Salle Lorain n° 17.

Entre dans le service le 12 juillet 1934 pour rhumatisme chronique, datant de 2 ans. Antécédents de R.A.A. à l'âge de 18 ans. Douleurs articulaires peu intenses mais continues depuis 6 ans, devenues très violentes depuis 2 ans. D'abord localisées aux genoux et aux poignets ces douleurs ont par la suite atteint toutes les articulations, mais avec prédominance nette au niveau des genoux qui sont énormes, déformés et le siège d'hyarthrose. Les mouvements sont limités et la mobilisation provoque de gros craquements et est très douloureuse. Toutes les articulations sont prises et tous les mouvements sont limités. La marche est impossible. Les douleurs sont très intenses et provoquent l'in-

somme. Les diverses thérapeutiques sont restées sans résultat.

On commence le traitement par l'histidine le 29 janvier 1935 à raison d'une injection par jour. Après la première injection la malade dit avoir souffert encore plus que d'habitude mais il faut noter qu'on a supprimé les 3 cachets de 0,5 d'aspirine qu'elle prenait tous les jours depuis plusieurs mois. Les jours suivants les douleurs persistent sans modification. A la 6^e injection on note une légère amélioration qui persiste et s'accroît pendant une huitaine de jours. Puis malgré le traitement les douleurs s'accroissent progressivement et reprennent leur acuité antérieure.

Conclusion : échec dans un cas de rhumatisme chronique.

OBSERVATION 29

(Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} A... Ernestine, 61 ans, Salle Brouardel, n° 13 bis.

Cette malade est atteinte depuis plusieurs années d'un rhumatisme vertébral entraînant des manifestations douloureuses par irritation des rami-communicantes du sympathique. Présente en outre un complexe cœnestopathique depuis plusieurs années. Elle vient consulter au début de mars 1935 pour une sensation de griffe nasale s'accompagnant d'anxiété. Des cautérisations au niveau des cornets moyens ont été faites sans résultat. Le 22 mars 1935 on commence le traitement par injections intra-dermiques de chlorhydrate d'histidine. Au bout de 3 injections on note une amélioration qui s'accroît à la 4^e. A la 5^e injection la malade se sent suffisamment améliorée et quitte l'hôpital.

Conclusion : amélioration appréciable, mais il faut tenir compte ici de l'état psychique de la malade.

OBSERVATION 30

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M. M... Emile, 60 ans, salle Piorry, n° 22. Entré dans le service le 24 janvier 1935 pour atrophie de la cuisse gauche survenue depuis six mois à la suite d'un zona ayant siégé au niveau de la moitié antéro-inférieure de la cuisse gauche, s'étant accompagné de douleurs très vives dans le domaine du crural. Les douleurs persistent encore violentes, lancinantes, non calmées par le repos, empêchant le sommeil.

Antécédents : chancre syphilitique à 38 ans. Angor il y a 5 ans. A l'examen : réflexe rotulien gauche aboli ; légère hypoesthésie de la cuisse gauche ; diminution de la force musculaire. Signe d'Argyll. Robertson bilatéral avec inégalité pupillaire.

B. W. positif. Cœur : aortite. Tension artérielle : 20-12 au Vaquez. Début du traitement par l'histidine le 7 février 1935 au rythme de deux injections par semaine.

Les deux premières injections restent sans effet.

A la 3^e les douleurs s'atténuent.

A la 4^e l'amélioration s'accentue, les douleurs deviennent moins intenses, ne siègent plus à la racine du membre comme autrefois et semblent se localiser à la jambe.

Après la 5^e injection les douleurs ont presque complètement disparu et le malade retrouve son sommeil.

A la 6^e injection la douleur n'existe plus et le malade quitte l'hôpital le 26 février 1935. A ce moment la marche est nettement améliorée, mais l'abolition du réflexe rotulien gauche persiste. A noter l'absence d'influence de la médication sur la tension artérielle.

Conclusion : guérison en trois semaines, avec six injections intra-dermique d'histidine, de douleurs post-zostériennes violentes et tenaces datant de six mois chez un syphilitique.

OBSERVATION 31

(communiquée par les docteurs GOUVENOT et LENORMAND)

M. L..., 70 ans.

Juillet 1934 : Algies lombo-abdominales post-zostériennes
durant depuis un an.

Echec des divers traitements.

Aucune amélioration après quinze piqûres d'histidine.

OBSERVATION 32

(communiquée par les docteurs GOUVENOT et LENORMAND)

M. R..., 62 ans.

Juillet 1934 : Zona intercostal.

Algies persistantes depuis plusieurs semaines.

Traitement par l'histidine, un demi-centimètre cube
intra-dermique.

Amélioration au bout de 4 à 5 piqûres.

Disparition à la dixième.

OBSERVATION 33

.(Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M. H... Antoine, 45 ans. Salle Piorry, n° 25.

Douleurs violentes post zona lombaire gauche, survenu
le 1^{er} février 1935.

Les injections intra-dermiques d'histidine n'ont apporté
aucun soulagement à ces douleurs.

Conclusion : échec complet.

OBSERVATION 34

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} L..., 28 ans, salle Lorain, n° 3.

Douleurs post-zostériennes cervico-faciales droites. Céphalée et douleur extrêmement violentes. Insomnie.

Conclusion : Echec complet de l'histidine.

OBSERVATION 35

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{lle} R... Mathilde, 32 ans. Salle Brouardel, n° 18.

Epilepsie essentielle. BW. négatif. Entre pour ponction lombaire faite le 28.3.5.

Depuis, céphalée et vomissements incoercibles.

Devant la persistance de ces signes on pratique une injection intra-dermique d'histidine le 1.4.5. L'amélioration est presque immédiate. Dans la soirée la céphalée reparait, mais moins violente. Par contre les vomissements ont complètement cessé. Nuit calme. Le lendemain on pratique une nouvelle injection intra-dermique d'histidine et la céphalée disparaît complètement.

Conclusion : disparition de troubles céphalalgiques et de vomissements consécutifs à une ponction lombaire.

OBSERVATION 36

(Service de M. le Pr LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{lle} J... Simone, 34 ans. Salle Brouardel, n° 28.

Début de sclérose en plaques. Entre dans le service pour ponction lombaire qui est faite le 26 mars 1935. Après la P. L. apparaît une céphalée très intense, accompagnée de nausées.

Le 27 mars 1935 devant la persistance des nausées et de la céphalée on fait à 12 heures une injection intra-dermique d'histidine. Dans le courant de l'après-midi la céphalée disparaît progressivement ainsi que les nausées ; la nuit est bonne et la malade quitte le service le lendemain sans aucun trouble.

Conclusion : guérison de troubles céphalalgiques et nauséux consécutifs à une ponction lombaire.

OBSERVATION 37

(Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE)

M^{me} F..., Lucie. Salle Lorain, n^o 14.

Paralytique générale autrefois impaludée et guérie. Cependant par crainte d'une rechute elle vient consulter et demande un nouvel examen. L'examen clinique reste négatif. La malade demande une ponction lombaire pour être plus tranquille (Elle a déjà eu 8 P. L.). Tension artérielle 13-7.

Ponction lombaire le 18 février 1935 : Depuis céphalée extrêmement violente et vomissements incessants, bilieux, très douloureux. Insomnie. Malgré l'allonal, l'eau distillée intra-veineuse, l'acétylcholine, l'adrénaline, la céphalée et les vomissements persistent aussi intenses. On pratique alors, le 25 février 1935, c'est-à-dire une semaine après la ponction lombaire, une injection intra-dermique de 0,5 cc. d'histidine. Dès l'injection la céphalée diminue notablement, les nausées disparaissent, mais au bout d'une heure et demie la céphalée réapparaît progressivement, extrêmement intense et les vomissements reprennent. Insomnie. Le lendemain on pratique une injection intra-dermique de 3 cc. d'histidine. Presque immédiatement après la piqûre la malade ressent un soulagement très net et rapidement, en moins d'une heure, la céphalée disparaît complètement.

Depuis les vomissements ne se sont pas reproduits. La nuit est bonne : sommeil.

Le lendemain on pratique une nouvelle injection mais la malade est déjà complètement guérie et elle quitte l'hôpital dans l'après-midi.

Conclusion : Guérison complète avec 2 injections de troubles extrêmement intenses consécutifs à une P. L. durant depuis 8 jours et ayant résisté à toutes les thérapeutiques habituelles.

CHAPITRE V

RÉSULTATS

Des observations qui précèdent, il résulte que l'efficacité des injections intra-dermiques est loin d'être constante, dans le traitement des algies. Il est vrai que nous nous sommes attaqués à toutes les douleurs, quelle qu'en soit l'étiologie, même aux plus tenaces et aux plus rebelles.

A côté des guérisons absolues qui sont rares, nous avons eu de nombreuses améliorations plus ou moins accentuées, et quelques échecs. Mais, dans aucun cas, et nous tenons à le souligner, nous n'avons eu d'aggravation, de résultat négatif. Nous pouvons donc dès maintenant conclure d'une façon générale que cette thérapeutique est sans danger et peut donner des résultats intéressants.

A. — Voie d'injection

Comme nous l'avons vu, la voie d'injection qui semble la meilleure est la voie intra-dermique. En effet nous avons obtenu une guérison presque com-

plète par les injections intra-dermiques chez une femme qui avait préalablement reçu sans la moindre amélioration — et à une date trop éloignée pour qu'on puisse lui attribuer la guérison — deux séries de six injections intra-musculaires de 5 centimètres cubes d'histidine (observation 18).

B. — Lieu d'injection

D'autre part le lieu de l'injection nous semble sans importance. En effet nous n'avons pas obtenu de meilleurs résultats en faisant l'injection à l'endroit même de la douleur qu'en la faisant en toute autre partie du corps. Ainsi dans l'observation 18 nous avons obtenu une guérison presque complète d'une névralgie du trijumeau droit en injectant l'histidine dans le derme de la région antéro-externe du bras droit. Au contraire, nous n'avons obtenu qu'une amélioration très passagère en faisant les injections intra-dermiques au lieu même de la douleur chez un malade atteint de névralgie intercostale droite (observation 19). Enfin, dans des cas où le lieu d'injection ne peut avoir d'influence, tels que les troubles consécutifs à la soustraction de liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire, nous avons eu de beaux résultats (observations 35, 36, et 37).

C. — Doses

Il est difficile de préciser la dose à injecter. Il ne semble pas que, comme pour certaines thérapeutiques, il existe un seuil, une dose minima au-dessous de laquelle la thérapeutique est inefficace. Dans l'observation 4, en effet, nous voyons une guérison de rhume des foins avec des doses de deux dixièmes de centimètre cube. Dans les observations 16 et 17 des doses de un dixième de centimètre cube ont été suffisantes pour amener la guérison. Par ailleurs il nous est arrivé d'avoir des échecs complets, après avoir injecté de fortes doses d'histidine. Toutefois il nous a semblé obtenir de meilleurs résultats avec les doses élevées. L'observation 37 en est un exemple : dans cette observation, en effet, nous avons obtenu une sédation d'une heure et demie en injectant un demi centimètre cube d'histidine dans la peau, alors que le lendemain nous obtenions une guérison complète et définitive avec une dose de 3 centimètres cubes.

Il est à remarquer, d'ailleurs, que la douleur due à l'injection est plus marquée lorsqu'on utilise de fortes doses. Peut-être faut-il faire intervenir ce facteur pour expliquer la plus grande efficacité des fortes doses. D'ailleurs, en dehors de la douleur qui survient au niveau du point d'injection au moment de celle-ci, nous avons parfois remarqué des phénomènes de dysesthésie à type de fourmillements, de sensation de chaleur, soit généralisées soit localisées

au territoire douloureux, comme si ces dysesthésies remplaçaient la douleur. Les observations 17, 21 et 26 en sont des exemples et en particulier l'observation 7 où le malade a l'impression qu'une toile d'araignée s'applique sur sa face et se substitue à la douleur. Dans certains cas, nous avons eu à noter après la première injection une exacerbation de la douleur, suivie d'ailleurs d'amélioration notable après les injections suivantes (observations 18 et 28). Ces cas, où il se produit une sorte de réaction focale, nous ont semblé réagir favorablement à la médication.

D. — Fréquence et nombre des injections

Au sujet de la fréquence et du nombre des injections nous avons noté la même variabilité que pour la question des doses. En effet à côté des guérisons survenues dès la première injection, il faut signaler les cas où le même résultat ne s'obtient qu'après une série plus ou moins longue d'injections ; en outre il n'est pas rare d'avoir des échecs complets après des séries de 20 à 30 injections et plus. Dans ces cas il y a lieu de recommencer une nouvelle série d'une vingtaine d'injections après un repos d'une vingtaine de jours. La deuxième tentative peut alors être plus favorable. Quant à la fréquence des injections il semble que, dans les cas rebelles, les injections quotidiennes soient plus efficaces.

E. — Mode d'action de l'histidine

Le mode d'action de l'histidine sur les algies est complexe et est encore difficilement explicable. Il y a lieu cependant de remarquer que cette médication possède une efficacité élective dans les algies d'origine sympathique : en effet, tout s'accorde à montrer que l'histidine agit en modifiant le tonus du système neuro-végétatif : l'effet hypotensif et vasodilatateur de l'histidine, son action sédative sur les syndromes d'irritation des plexus cardiaque et solaire, sur le rhume des foins, montrent que l'histidine peut prendre place parmi les médicaments du sympathique et du méta-sympathique. Il serait intéressant d'étudier les modifications qu'entraîneraient les injections intra-dermiques d'histidine sur les réflexes oculo-cardiaque et solaire ; mais ces tests mécaniques sont peut-être trop grossiers pour apprécier des variations souvent si faibles.

Par ailleurs il n'est pas impossible que les injections intra-dermiques d'histidine ne soient efficaces, dans certains cas, que par la simple distension du derme qu'elles réalisent.

Il y aurait lieu de pratiquer des injections intra-dermiques de sérum physiologique et d'étudier les modifications qu'elles pourraient entraîner sur les douleurs.

Enfin, dans certains cas, nous avons pu penser que les améliorations obtenues étaient dues plus à un

effet psychothérapique qu'à une véritable action thérapeutique.

F. — Indications

Des observations que nous avons recueillies il est possible de déduire certaines indications thérapeutiques. Nous ne reviendrons pas sur les indications déjà bien établies par les travaux antérieurs sur l'histidine. Son efficacité n'est pas niable dans les anémies, le rhume des foins, la maladie de Raynaud, les dyspepsies de cause ulcéreuse ou non. Mais pour les algies, et c'est ce qui nous intéresse ici, la discrimination est plus difficile. En effet, pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique sur les algies on est obligé de s'en référer aux dires du malade, car la douleur n'est pas mesurable et les appréciations varient avec chacun ; il n'existe aucun test qui permette d'affirmer qu'une douleur a diminué de moitié ou des deux tiers, il n'existe pas d'esthésiomètre, d'algomètre, ce qui nous empêche d'obtenir des précisions sur la valeur quantitative d'une amélioration : il s'agit donc d'un facteur d'interprétation personnelle tout à fait variable avec les individus.

Cependant nous pouvons retenir certaines indications :

Les douleurs abdominales accompagnées ou non de vomissements : les céphalées et les vomissements consécutifs aux ponctions lombaires, les douleurs par

artérite sont généralement très bien soulagées par cette thérapeutique.

Les résultats sont moins nets et moins constants dans les névralgies, les névrites, les radiculites et les migraines.

Enfin dans les douleurs post-zostériennes, dans les rhumatismes chroniques les résultats sont presque toujours nuls.

CONCLUSIONS

1° Un grand nombre d'algies est susceptible d'être amélioré et même guéri par les injections de chlorhydrate d'histidine.

2° L'histidine doit être faite de préférence en injection intra-dermique et il semble que les doses élevées soient plus efficaces.

3° Il n'existe aucune contre-indication à cette thérapeutique.

4° Les résultats sont inconstants et, à côté des guérisons immédiates et définitives, il faut signaler la fréquence des améliorations passagères et aussi des échecs complets.

5° Le mode d'action de l'histidine sur les algies est complexe. Il semble que ce produit agisse en modifiant le tonus neuro-végétatif, ce qui explique son efficacité surtout marquée dans les algies d'origine sympathique.

VU : *Le Doyen,*
ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse*
LAIGNEL-LAVASTINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARON (E.). — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. Application au traitement des ulcères gastro-duodénaux. *Thèse*, Strasbourg, 1933.
- ARON (E.). — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. (*Le Praticien du Nord de l'Afrique*, n° 58, 15 mai 1934, p. 308.)
- BENECH (J.). — Le tryptophane et le chlorhydrate d'histidine dans les grandes déficiences organiques (*La Pratique med. franç.*, 13^e année, n° 11, juin 1932 B.).
- BERGMANN (E.). — L'autoprotéinothérapie, *Strasbourg Médical*, 5 juin 1933, n° 16.
- BOURDILLON (B. B.), GADDU (J. H.) et JENKINS (R. G. C.). — Production of histamine from histidine by ultra-violet light and absorption spectra of these (*Proc. roy. soc. s. b. London*, 106 : 388-398, June 2, 1930).
- BROUHA. — Etude de l'action vasculaire des acides aminés, *Arch. int. de physiol.*, 1926, t. XXIV, p. 169.
- CRAPS et ALECHINSKY. — Acidaminothérapie des ulcères et plaies atones. (*Société Belge de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Séance du 16 décembre 1934. In : *Bruxelles Médical*, n° 9, 30 décembre 1934).
- DELOYERS (L.). — Que penser de l'histidine, thérapeutique nouvelle des ulcères gastro-duodénaux (*Nouvelles Médicales illustrées*, n° 9, sept. 1934).

- DESPLAS (B.), LENORMAND (J.) et FOURNIAL (R.). — Action de l'histidine sur les ulcères gastro-duodénaux (*Bull. et Mémoires Sté Nationale de Chirurgie*, Séance du 23 février 1933, n° 6, 23 février 1935).
- EDLBACHERS et KRAUS (J.). — Zur Kenntniss des intermediären Stoffweshsels des Histidins (*Ztschr. f. Physiol. Chem.* 191 : 225-242, 1930).
- ELLINGER (F.). — Das Absorptionsspektrum von Histidin und Histamin im Ultraviolett (*Bioch. Ztschr.* 215-279, 1929).
- ELLINGER (F.). — Weitere Untersuchungen über die Entstehung eines histaminahntlichen Körpers aus Histidin unter Ultravioletbestrahlung (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 153 : 120-127, 1930).
- ELLINGER (F.). — Über di Absorption des Histidins im Ultraviolett (*Biochem. Ztschr.* 248 : 437-448, 1932).
- FLOOD (Ch. A.) et HOWES (Edw. L.). — Etude expérimentale sur l'action de l'histamine sur la question des pertes de substance de la muqueuse gastrique ; ulcère gastrique artificiel (*Surg. Gyn. and Obst.*, vol. LVIII, n° 2, février 1934. Presse médicale, n° 84, 20 octobre 1934).
- FLOOD et HOWES. — Etude expérimentale de l'effet de l'histamine sur la guérison des pertes de substance gastrique : l'ulcère gastrique artificiel (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, n° 2, février 1934).
- FONTÈS et THIVOLLE. — Tryptophane et histidine sont des acides aminés hématogènes C. R. Acad. des Sciences, 1930, t. 191, p. 1088.
- FONTES et THIVOLLE. — Influence exercée par la supplémentation en histidine sur le poids, la carbonurie et l'azoturie de l'animal adulte (*Compt. Rend. soc. de biol.* 27 février 1931, p. 592).
- FONTES G. et R. BAUER. — Action de l'ingestion d'histidine sur l'ulcère expérimental du chien (*Société de Biologie de Strasbourg*, 14 décembre 1934. In C. R. Société de Biologie, n° 1, 1935).
- HALBRON (P.) LENORMAND (J.) et DARTIGUES (P.). — Traitement de l'angine de poitrine par les acides aminés. *Presse médicale* 14 octobre 1934, n° 82.

- HALBRON (P.) et LENORMAND (J.). — Action de certains acides aminés sur quelques phénomènes circulatoires *Soc. de Biol.*, 8 juillet 1933.
- HALBRON (P.) et LENORMAND (J.). — Action de l'histidine dans la maladie de Raynaud. *Revue critique de pathologie et de thérapeutique*, mai-juin 1934, t. IV, n° 6).
- HALBRON (P.) et LENORMAND (J.). — Quelques réflexions sur l'acido-aminothérapie dans l'angor pectoris. *Action de l'histidine. Journal des praticiens*, 10 février 1934, n° 6.
- HALBRON (P.) et LENORMAND (J.). — Traitement de l'angor pectoris par l'histidine. *Pratique Médicale française*, mai 1934 (A).
- HOLTZ (P.). — Développement of histamine from histidine by irradiation (*Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* 175, 97-103, 1934).
- LENORMAND (J.). — A propos du traitement des ulcères gastro-duodénaux par les acides aminés. *Bulletin et mémoires de la société de chirurgie*, 24 juin 1933, t. LIX, n° 22.
- LENORMAND (J.). — Traitement des ulcères gastro-duodénaux par les acides aminés (Rap. de P. Duval) Communication au 1^{er} congrès français de thérapeutique 23 octobre 1933.
- LENORMAND (J.). — Traitement des douleurs gastriques et duodénales par les acides aminés, *Paris Médical*, 10 juin 1933, p. 158.
- LENORMAND (J.). — Un nouveau traitement du rhume des foies (Rap. de M. Aubry). *Soc. de laryngologie*, 3 juillet 1933.
- LENORMAND (J.). — Acidothérapie aminée et rhume des foies d'après 29 cas traités. *Presse Méd.*, 19 juillet 1933, p. 1141.
- LENORMAND (J.). — Acidothérapie aminée et épigastralgies de cause non ulcéreuse. Action de l'histidine. *Gaz des Hôp.*, 21 février 1934, n° 15.
- LENORMAND (J.). — Acidothérapie aminée et ulcères gastriques et duodénaux (*Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*. Tunis, 25 février 1934), n° 4.
- MIZMO (Y.). — Studies on renal activity ; on effect of xanthine and histidine, fractions isolated, from various organ tissues of rabbits upon renal activity and its comparison (*Sci. I. Kwai M. J.* (*Abstr. Sect.*, 52, 4, oct. 1933).
- NEYRON (C.). — Les acides aminés hématopoïétiques d'après les travaux récents. *Annales française*, Beyrouth, janvier 1932.

- PALMER (W. L.). — Valeur de la neutralisation de l'acide dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (*Arch. of Internat. Médecine*, t. XLVI, n° 2, août 1930).
- RIGONI (M.). — Il ricambio nello shock anafilattico (*Bull. d. soc. ital. di biol. sper.*, 6, 886-888, sept. 1931).
- SASSARS (P.). — Le traitement des anémies par la méthode des acides aminés hématogènes (Méthode de Fontès et Thivolle). *La pratique méd. franç.*, n° 5 bis, mai 1931, p. 177.
- SHAPIRO et SWARENSTEIN (H.). — Influence of administration of arginine and histidine on excretion of creatinine (*Biochem. J.* 26 ; 1880-1885, 1932).
- STOLZ. — Traitement de l'ulcus gastro-duodéal par l'histidine (*Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie*, Séance du 13 février 1935, n° 6, 23 février 1935).
- STOLZ et WEITS (A. G.). — Le traitement de l'ulcus gastro-duodéal par l'histidine. Résultats de 2 années d'expérience clinique (*Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie*, séance du 13 février 1935, n° 6, 23 février 1935).
- VELENTZAS (A.). — Contribution à l'étude de l'acidothérapie aminée dans l'angine de poitrine. *Thèse*, Paris, avril 1934.
- VÉRAN (P.). — Traitement de l'angine de poitrine par les acides aminés. *Paris Méd.*, 31 mars 1934, n° 13, p. 274.
- VICKERY et LEAVENWORTH (C. S.). — Separation of cystine from histidine ; basic amino acids of human hair. (*J. Biol. Chem.*, 83, 523-534, sept. 1929).
- WEISS (A. G.). — Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés dans la pathogénie de l'ulcère et dans sa thérapeutique (*Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie*, t. LIX, n° 20, 10 juin 1933, séance du 31 mai 1933).
- WEISS (C.). — La carence en acides aminés non synthétisables dans la pathogénie de l'ulcère expérimental. Application au traitement de l'ulcère humain (*Société Belge de Gastro-Entérologie*, Séance extraordinaire du 26 juin 1933. In : *Bruxelles Médical*, n° 37, 16 juillet 1933, p. 1057).
- WEISS (A. G.) et ARON (E.). — Traitement des ulcères gastro-duodénaux chez l'homme par les injections d'acides aminés (tryp-

tophane-histidine). (*C. R. Sté de Biologie*, n° 15, 1933, t. CXII, p. 1530)

WEISS, (A. G.) ARON (B) et HOLTZMANN (P). — Influence des injections d'acides aminés (tryptophane, histidine, lysine) sur la cicatrisation des plaies artificielles de la muqueuse gastrique (*Compt. Rend. Sté de Biologie* 113 : 1067-1079, 1933).

WEISS (A. G.) et ARON (E). — Effets de l'injection d'acides aminés (tryptophane et histidine) sur l'évolution des ulcères expérimentaux obtenus par dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon terminal (*C. R. Société de Biologie*, n° 15, 1933. t. CXII, p. 1528).

WEISS (A. G.) ARON (E.). — Rôle des acides aminés dans l'évolution de l'ulcère expérimental ; influence de l'histidine (*Presse Med.* 41, 1880-1883, nov. 22, 1933).

ZEYEN (M.). — Das Verhalten der Ameisensäureausscheidung im Zufuhr von Histidin (*Ztschr. f. klin. Med.*, 120, 128-140, 1932).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
Les acides aminés	17
Doses et modes d'administration	18
Contre indications	20
Observations	21
Résultats	47
A. — Voie d'injection	47
B. — Lieu d'injection	48
C. — Doses	49
D. — Fréquence et nombre des injections	50
E. — Mode d'action de l'histidine	51
F. — Indications	52
CONCLUSIONS	54
BIBLIOGRAPHIE	55

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE
SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 26-4-1935

132